

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10

(10)

## Offenlegungsschrift 2040510

(11)

Aktenzeichen: P 20 40 510.1

(21)

Anmeldetag: 14. August 1970

(22)

Offenlegungstag: 17. Februar 1972

(43)

Ausstellungsriorität: —

(53)

Unionspriorität

(54)

Datum: —

(55)

Land: —

(56)

Aktenzeichen: —

(64)

Bezeichnung: Neue Azepin-Derivate

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt: Griss, Gerhart, Dipl.-Chem. Dr.;  
Kleemann, Manfred, Dipl.-Chem. Dr.;  
Grell, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; Ballhause, Helmut, 7950 Biberach

DT 2040510

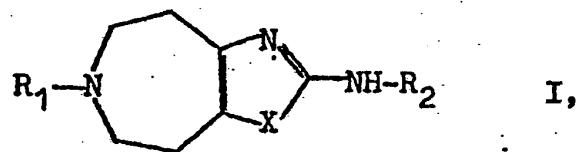
Case 5/451

Dr.Fl/wt

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS

Neue Azepin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Azepin-Derivate der allgemeinen Formel I,



deren Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

$R_1$  ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Hexahydrobenzyl-, Phenyl-, Phenyläthyl- oder Benzylrest, wobei der Benzylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch ein bis drei Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und, falls

$X$  ein Schwefelatom darstellt,

$R_2$  ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenyläthylrest oder, falls

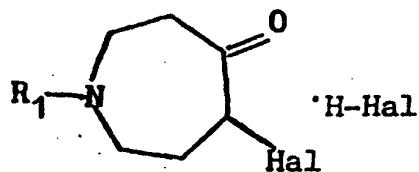
209808 / 1865

X ein Sauerstoffatom darstellt, ein Wasserstoffatom.

Die neuen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere besitzen sie eine blutdrucksenkende, sedierende, hustenstillende und/oder antiphlogistische Wirksamkeit, wobei je nach ihrer Substitution die eine oder andere Wirkung im Vordergrund steht.

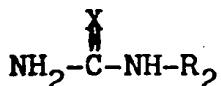
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Verfahren herstellen:

- a.) Umsetzung eines halogenwasserstoffsauren Salzes eines 5-Halogen-azepinons-(4) der allgemeinen Formel II,



in der

R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist und  
Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, mit einem  
Harnstoff der allgemeinen Formel III,



in der

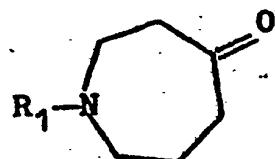
R<sub>2</sub> und X wie eingangs definiert sind

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in der Schmelze und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, z.B. von Eisessig. Bedeutet X ein Schwefelatom, so kann die Umsetzung auch in einem Lösungsmittel bei Temp. zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, durchgeführt werden. Als Lösungsmittel können

- 3 -

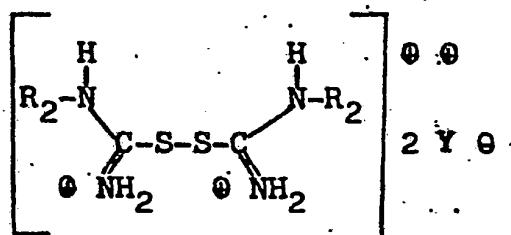
beispielsweise aliphatische Alkohole, Dimethylformamid, Eisessig, Wasser oder ein Lösungsmittelgemisch verwendet werden, als säurebindende Mittel anorganische Basen wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder tertiäre organische Basen wie Triäthylamin oder Pyridin; letztere können, im Überschuß verwendet, gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

- b.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, Umsetzung eines Azepinons-(4) der allgemeinen Formel IV,



in der

R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist, mit einem Formamidindisulfid der allgemeinen Formel V,



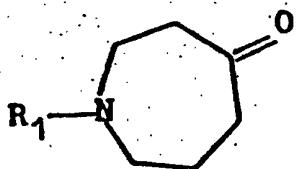
in der

R<sub>2</sub> wie eingangs definiert ist und Y ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure darstellt.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise in Eisessig, und zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 25°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

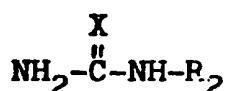
- c.) Umsetzung eines Azepinons-(4) der allgemeinen Formel IV,

- 4 -



in der

$R_1$  wie eingangs definiert ist, mit einem Harnstoff der allgemeinen Formel III,

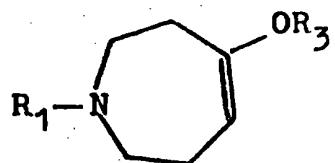


in der

$R_2$  und X wie eingangs definiert sind, in Gegenwart von Chlor, Brom oder Jod.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in der Schmelze und gegebenenfalls in einem Druckgefäß. Bedeutet X ein Schwefelatom so kann die Umsetzung auch in einem Lösungsmittel, beispielsweise auch in Eisessig, bei Temperaturen zwischen  $20^\circ\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden.

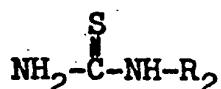
- d.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, Umsetzung eines 4-Alkoxy-azepins der allgemeinen Formel VI,



in der

$R_1$  wie eingangs definiert ist und  $R_3$  einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen darstellt, mit Chlor, Brom oder Jod und anschließender Umsetzung mit einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel III,

- 5 -

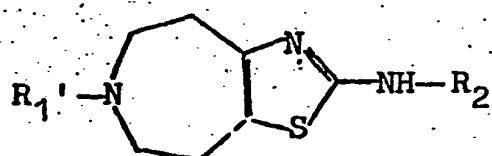


III,

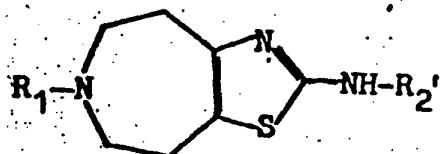
in der  
 $\text{R}_2$  wie eingangs definiert ist.

Die Halogenierung erfolgt vorzugsweise im Molverhältnis 1 : 1 und in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Methylenchlorid, bei niederen Temperaturen, beispielsweise zwischen  $-50^{\circ}\text{C}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ . Anschließend wird zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch der Thioharnstoff der allgemeinen Formel III vorzugsweise gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Dimethylformamid, zugegeben. Die Umsetzung des nicht isolierten Zwischenproduktes mit einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel III erfolgt dann bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

- e.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, Reduktion eines 6-Acyl-azepins der allgemeinen Formel VII,



in der  
 $\text{R}_2$  wie eingangs definiert ist und  
 $\text{R}_1'$  einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten aliphatischen Acylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, einen Hexahydrobenzoyl-, Phenylessigsäure- oder Benzoylrest darstellt, wobei der Benzoylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch 1 - 3 Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eines 2-Acyl-azepins der allgemeinen Formel VIII,



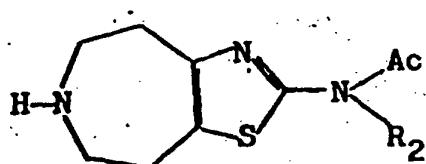
in der

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$R_2'$  einen aliphatischen Acylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, einen Benzoyl- oder Phenylessigsäurerest darstellt.

Die Reduktion erfolgt vorteilhafterweise mit komplexen Metallhydriden, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, in einem wasserfreien Lösungsmittel, z.B. in Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, beispielsweise von Kupfer-Chrom-Katalysatoren (siehe "Neuere Methoden der präp. org. Chemie", Band I, Seite 132).

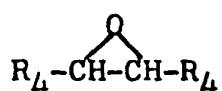
- f.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Hydroxyalkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen und X ein Schwefelatom darstellen, Umsetzung eines 2-Acylazepin-Derivates der allgemeinen Formel IX,



in der

$R_2'$  wie eingangs definiert ist und

Ac einen Acylrest, beispielsweise den Benzoylrest, darstellt, mit einem Alkylenoxid der allgemeinen Formel X,

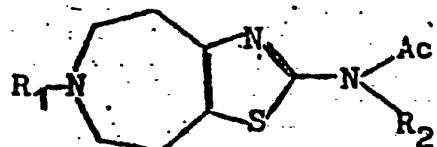


in der

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest 1 - 2 Kohlenstoffatomen darstellt, und anschließender Abspaltung des Acylrestes.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z.B. in Methanol, und bei Temperaturen zwischen 0°C und 25°C durchgeführt. Führt man die Umsetzung bei höheren Temperaturen durch, so wird diese vorteilhafterweise in einem Druckgefäß durchgeführt. Die anschließende Abspaltung des Acylrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch, beispielsweise in Gegenwart von Säuren, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

- g.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, Entacylierung eines 2-Acyl-azepins der allgemeinen Formel XI,



in der

$R_1$ ,  $R_2$  und Ac wie oben definiert sind.

Die Abspaltung eines Acylrestes Ac erfolgt vorzugsweise hydrolytisch. Diese wird vorteilhafterweise in einem Lösungsmittel und bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen können gewünschtenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionsalze mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt

w rden. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Bernsteinäure, Zitronensäure, Adipinsäure, Embonsäure, Fumarsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Azepinone-(4) der allgemeinen Formel IV sind teilweise literaturbekannt (Ak. Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 29, 631 (1959)). Die bisher nicht beschriebenen in 1-Stellung substituierten Azepinone-(4) der allgemeinen Formel IV erhält man durch Dieckmann-Kondensation (Organic Reactions, Volume 15, 1 - 203) von N-substituierten-N-[2-Äthoxy-carbonyläthyl]-4-aminobuttersäure-äthylestern, wobei als Kondensationsmittel vorzugsweise Kalium-tert.-butylat oder Natriumhydrid verwendet wird, und anschließender Verseifung und Decarboxylierung der als Zwischenprodukt erhaltenen 1-substituierten-Hexahydro-4H-azepinon-(4)-3 bzw. 5-carbonsäure-äthylester-Gemischen in Gegenwart von Säuren. Die IR-Bande der Carbonylgruppe dieser Verbindungen liegt bei  $1695 - 1700 \text{ cm}^{-1}$  (Methylenchlorid) und die ihrer Salze bei  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (KBr).

Die als Ausgangsstoffe verwendeten 5-Halogen-azepinone-(4) der allgemeinen Formel II erhält man durch Halogenierung der entsprechenden Azepinone-(4) der allgemeinen Formel IV in Eisessig mit der äquimolaren Menge Chlor, Brom oder Jod. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel II brauchen nicht weiter gereinigt zu werden.

Ein 4-Alkoxy-azepin der allgemeinen Formel VI erhält man durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Azepinons-(4) der allgemeinen Formel IV mit Orthoameisensäureester und anschließender Abspaltung von Alkohol.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VII erhält man durch Umsetzung eines 1-Acyl-5-brom-azepinons-(4) mit einem Harnstoff der allgemeinen Formel III und eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII durch Umsetzung eines 5-Brom-azepinons-(4) der allgemeinen Formel II mit einem entsprechenden Acyl-thioharnstoff.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln IX und XI erhält man durch Umsetzung von 5-Brom-azepinon-(4) mit einem entsprechenden Acylharnstoff in der Schmelze oder in Äthanol bei Siedetemperatur.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Azepin-Dervate der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, wobei je nach ihrer Substitution die blutdrucksenkende, sedative, hustenstillende und/oder antiphlogistische Wirkung im Vordergrund steht, außerdem besitzen sie eine geringe Toxizität.

So weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom, R<sub>1</sub> einen Alkyl-, Allyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Aralkylrest und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, insbesondere starke blutdrucksenkende Eigenschaften auf. Hierbei ist bemerkenswert, daß die obengenannten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein gegebenenfalls substituierten Aralkylrest darstellt, keine initiale Blutdrucksteigerung hervorrufen und nur geringe sedierende Eigenschaften aufweisen. Die Blutdruckversuche wurden an Katzen in d-D-(+)-Glucochloralose-Urethan-Narkose durchgeführt, hierbei zeigten folgende Verbindungen eine besonders gute blutdrucksenkende Wirkung:

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(p-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(m-brombenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(p-tolyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(p-trifluormethylbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(m-trifluormethylbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-(p-fluorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X wie eingangs

209808 / 1865

definiert ist, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>1</sub> einen Alkyl- oder Allylrest darstellen, weisen insbesondere antiphlogistische, sedative und hustenstillende Eigenschaften und Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Alkylreste darstellen, insbesondere sedative Eigenschaften auf.

Bei der Prüfung auf ihre hustenstillende Wirksamkeit nach der Methode von Engelhorn und Puschmann (Arzneimittelforschung 13, 474 (1963)) zeigen folgende Substanzen eine besonders gute hustenstillende Wirksamkeit:

2-Amino-6-butyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin

Bei der Prüfung auf ihre sedierende Wirkung nach der Methode von Friebel et. al. (Arzneimittelforschung 9, 126 (1959)) zeigen folgende Substanzen eine besonders gute sedierende Wirksamkeit:

2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amino-6-isopropyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Ethylamino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Ethylamino-6-propyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Die antiphlogistische Wirkung der neuen Verbindungen wurde als antiexsudative Wirkung gegenüber dem Carrageeninödem der Rattenhinterpfote nach der Methode von Winter et al. (Proc. Soc. exper. Biol. Med. 111, 544 - 547 (1962)) und gegenüber dem Kaolinödem der Rattenhinterpfote nach der Methode von Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, 607 - 614 (1954)) geprüft. Hierbei zeigten folgende Substanzen eine besonders gute antiphlogistische Wirkung:

2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin  
2-Amylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

2-Allylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger Ausgangsverbindungen:

A) 1-Benzyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin

10,6 g (44,3 m Mol) 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 188 - 191°C), 13,1 g (88,6 m Mol) ortho-Ameisensäure-äthylester und 90 ml absoluter Äthanol werden 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird in eine 10%ige Natronlauge eingegossen. Nach Abdestillieren des Äthanols im Vakuum wird aus der wässrigen Phase das 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-diäthylketal mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung und Abdestillieren des Chloroforms wird das Rohketal mit 100 mg FeCl<sub>3</sub> versetzt, 3-4 Stunden auf 120 - 180°C erhitzt, wobei Alkoholabspaltung erfolgt und im Vakuum über eine Vigreux-Kolonne (60 cm) destilliert. Das Gemisch von 1-Benzyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin und 1-Benzyl-4-äthoxy-2,5,6,7-tetrahydro-azepin destilliert bei Kp<sub>0,08</sub> : 98 - 102°C über. Die Trennung der Isomeren erfolgt auf einer Kieselgelsäule (Durchmesser: 3 cm, Höhe: 100 cm) (Laufmittel: Essigester).

Ausbeute: 3 g, Kp<sub>0,08</sub> : 98°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 ppm (3) t, 2,2 ppm (4) m, 2,6 ppm (4) m, 3,6 ppm (2) q, 3,7 ppm (2) s, 4,7 ppm (1) t, 7,3 ppm (5) s.

B) 1-Allyl-4-n-butoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin

Hergestellt analog Beispiel A aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepin-(4):

1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-di-n-butylketal:

Kp<sub>0,1</sub> : 94 - 98°C (40 % d. Th.)

Isomerengemisch: 1-Allyl-4-n-butoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin und 1-Allyl-4-n-butoxy-2,5,6,7-tetrahydro-azepin,

209808 / 1865

K<sub>p</sub><sub>0,12</sub> : 69°C.

C) 1-Propyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin

Hergestellt analog Beispiel A aus 1-Propyl-hexahydro-4H-azepinon-(4):

1-Propyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-di-äthylketal,  
K<sub>p</sub><sub>11</sub> : 110 - 115°C.

Isomerengemisch: 1-Propyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin und 1-Propyl-4-äthoxy-2,5,6,7-tetrahydro-azepin,  
K<sub>p</sub><sub>12-13</sub> : 102 - 108°C.

1-Propyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin,  
K<sub>p</sub>.<sub>11</sub> : 100°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 ppm (3) t, 1,3 ppm (3) t, 1,1-1,7 ppm (2) m, 2,1 - 2,8 ppm (10) m, 3,6 ppm (2) q, 4,7 ppm (1) t.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der neuen Verbindungen:

Beispiel 1

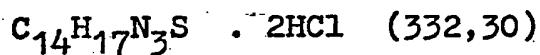
2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

11 g (34,6 m Mol) 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-1H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 158°C, hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-1H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 189°C) durch Bromierung mit der aequimolaren Menge Brom in Eisessig) werden in 50 ml Wasser mit 2,63 g (34,6 m Mol) Thioharnstoff bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Natronlauge bis pH 12 alkalisch gestellt, mit 20 ml Methanol versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die

209808/1865

über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte werden im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in Äthanol heiß gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert. Beim Erkalten kristallisiert die Verbindung aus.

Ausbeute: 6,2 g (51 % d. Th.), Schmp.: 233°C (Zers.)



Ber.:	C 50,70	H 5,77	N 12,65
Gef.:	50,30	5,84	12,80

Beispiel 2

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

77,5 g (208 m Mol) 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid werden in 600 ml Äthanol mit 15,8 g (208 m Mol) Thiopharnstoff 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei das Reaktionsprodukt als Hydrobromid auskristallisiert. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgesaugt. Zur Überführung in das Hydrochlorid wird das Hydrobromid in Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge auf pH 12 gestellt und die Base mit Chloroform extrahiert. Die aus den Chloroformextrakten erhaltene Base wird unter Erwärmen in 100 ml Äthanol gelöst, mit 50 ml gesättigter isopropanolischer Salzsäure und 100 ml Essigester versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Reaktionsprodukt als Dihydrochlorid aus.

Ausbeute: 40 g (59 % d. Th.), Schmp.: 233°C (Zers.)

Beispiel 3

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Stöchiometrische Mengen von 11 g (34,6 m Mol) 1-Benzyl-5-bromhexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und 3,63 g (34,6 m Mol) Thioharnstoff werden innig vermischt und die Reaktion in der Schmelze bei 80 - 100°C innerhalb von 10 Minuten durchgeführt. Die erkaltete Schmelze wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die getrockneten Chloroformextrakte werden zur Trockene eingedampft, die Rohbase in Äthanol heiß gelöst und die Lösung zur Überführung in das Dihydrochlorid mit isopropanolischer Salzsäure versetzt. Nach Zusatz von Essigsäureäthylester kristallisieren 3,1 g (25,5 % d. Th.) vom Schmelzpunkt 233°C (Zers.) aus.

Beispiel 4

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 6,1 g (30 m Mol) 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,1 : 98 - 100°C) wird in 100 ml Eisessig und 15 ml 40 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig mit 4,8 g Brom (30 m Mol), gelöst in 50 ml Eisessig, bei Raumtemperatur versetzt. Eisessig und Bromwasserstoff werden im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende ölige 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid wird in 200 ml Äthanol mit 2,28 g (30 m Mol) Thioharnstoff 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert beim Erkalten als Hydrobromid aus. Zur Überführung in das Dihydrochlorid wird wie in Beispiel 2 verfahren.

Ausbeute: 6 g (60 % d.Th.), Schmp.: 232°C

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (332,30)

209808 / 1865

Ber.:	C 50,70	H 5,77	N 12,65
Gef.:	50,49	6,01	12,58

Beispiel 5

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

7 g (32,2 m Mol) 1-Benzyl-4-äthoxy-2,3,6,7-tetrahydro-azepin werden in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,16 g (32,2 m Mol) Brom, gelöst in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff, versetzt. Nach beendeter Bromierung werden 2,42 g (32,2 m Mol) Thioharnstoff zugesetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach anschließendem 2-stündigem Erhitzen zum Sieden, wird der Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum abdestilliert, der Destillationsrückstand in Wasser gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die aus den getrockneten Chloroform-extrakten erhaltene Rohbase wird in 20 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst, mit 5 ml isopropanolischer Salzsäure in das Dihydrochlorid überführt und mit 3 ml Essigsäure-äthylester versetzt. Nach dem Erkalten kristallisieren 2,4 g (22 % d. Th.) vom Schmelzpunkt 232°C aus.

$C_{14}H_{17}N_3S \cdot 2HCl$  (332,30)

Ber.:	C 50,70	H 5,77	N 12,65
Gef.:	50,40	5,96	12,62

Beispiel 6

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Zu der Lösung von 22,0 g (70 m Mol) Formamidindisulfid-dihydro-

209808 / 1865

bromid in 100 ml Eisessig werden bei 70 - 80°C 14,2 g (70 m Mol) 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) gelöst in 50 ml Eisessig tropenweise zugefügt. Nach erfolgter Zugabe wird noch zwei Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird der Eisessig abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die aus den getrockneten Chloroformextrakten erhaltene Rohbase wird in Äthanol heiß gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure und Essigester versetzt. Beim Erkalten kristallisieren 2,3 g (10 % d. Th.) des Dihydrochlorids vom Schmelzpunkt 232°C (Zers.) aus.

Beispiel 7

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Zu einem Gemisch von 10,2 g (50 m Mol) 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon(4) und 7,6 g (100 m Mol) Thioharnstoff werden 12,7 g Jod zugefügt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf 90°C und wird anschließend 2 Stunden am Wasserbad nacherhitzt. Die erhaltete Schmelze wird in Wasser gelöst, filtriert, mit Natronlauge auf pH 12 alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die aus den getrockneten Chloroformextrakten erhaltene Rohbase wird in Äthanol heiß gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gebildet, und nach Zusatz von Essigester kristallisieren 1,6 g (10 % d. Th.) vom Schmelzpunkt 232°C (Zers.) aus.

Beispiel 8

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Zu 3,78 g (100m Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur portionsweise 27,3 g (100 m Mol) 2-Amino-6-benzoyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin (Schmp.: 186°C, hergestellt aus 1-Benzoyl-5-brom-

hexahydro-4H-azepinon-(4) (Schmp.: < 20°C) und Thioharnstoff in Äthanol) zugesetzt. Nach 5-stündigem Erhitzen zum Sieden wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch Zutropfen von Wasser zerstört und das Filtrat des Hydroxydiederschlags im Vakuum eingedampft. Der Abdampfrückstand wird in Äthanol gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert und mit Essigester versetzt. Es fallen weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 232°C aus.

Ausbeute: 70 % d. Th.

Beispiel 9

2-Amino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin (Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 210°C) und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8.

Ausbeute: 45 % d. Th., Schmelzpunkt: 228°C

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (270,22)

Ber.:	C	39,95	H	6,35	N	15,54
Gef.:		40,00		6,45		15,32

Beispiel 10

2-Amino-6-(4-fluorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Fluorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 208°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 55 % d.Th., Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>S . 2HCl (350,29)

Ber.:	C	48,00	H	5,17	N	12,00
-------	---	-------	---	------	---	-------

209808 / 1865

Gef.: C 48,00 H 5,10 N 12,20

Beispiel 11

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Chlorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 210°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 53 % d.Th., Schmelzpunkt: 243°C

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S . 2HCl (366,74)

Ber.: C 45,86 H 4,95 N 11,46  
Gef.: 45,80 5,03 11,26

Beispiel 12

2-Amino-6-(3-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3-Chlorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 212°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 46 % d.Th., Schmelzpunkt: 244°C

Ber.: C 45,86 H 4,95 N 11,46  
Gef.: 45,80 5,09 11,30

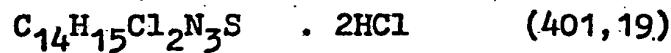
Beispiel 13

2-Amino-6-(3,4-dichlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-

hydrochlorid (IR-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ )  
gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 28 % d. Th., Schmelzpunkt:  $246^\circ\text{C}$  (Zers.)



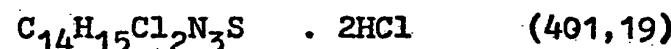
Ber.: C 41,91 H 4,27 N 10,47  
Gef.: 42,00 4,20 10,32

Beispiel 14

2-Amino-6-(2,6-dichlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2,6-Dichlorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (IR-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 23 % d.Th., Schmelzpunkt:  $240^\circ\text{C}$  (Zers.)



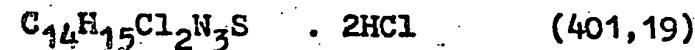
Ber.: C 41,91 H 4,27 N 10,47  
Gef.: 42,10 4,33 10,75

Beispiel 15

2-Amino-6-(2,4-dichlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2,4-Dichlorbenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (IR-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 56 % d. Th., Schmelzpunkt:  $230^\circ\text{C}$  (Zers.)



209808 / 1865

Ber.:	C	41,91	H	4,27	N	10,47
Gef.:		41,90		4,43		10,75

Beispiel 16

2-Amino-6-(4-brombenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Brombenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 215°) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 49 % d.Th., Schmelzpunkt: 251°C (Zers.)

$C_{14}H_{16}BrN_3S \cdot 2HCl$  (411,20)

Ber.:	C	40,89	H	4,41	N	10,22
Gef.:		40,85		4,56		9,95

Beispiel 17

2-Amino-6-(2-brombenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2-Brombenzyl)-hexahydro-4H-azepinon(4)-hydrochlorid (Schmp.: 179°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 18 % d. Th., Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)

$C_{14}H_{16}BrN_3S \cdot 2HCl$  (411,20)

Ber.:	C	40,89	H	4,41	N	10,22
Gef.:		41,20		4,66		9,85

Beispiel 18

2-Amino-6-(3-brombenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3-Brombenzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 192°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 21 % d. Th., Schmelzpunkt: 255°C (Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>S . 2HCl (411,20)

Ber.: C 40,89 H 4,41 N 10,22

Gef.: 40,85 4,57 10,08

Beispiel 19

2-Amino-6-(4-methylbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methylbenzyl)-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 155 - 156°C) gemäß Beispiel 2.

Ausbeute: 20 % d. Th., Schmelzpunkt: 239°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (346,32)

Ber.: C 52,02 H 6,11 N 12,13

Gef.: 51,90 6,29 12,28

Beispiel 20

2-Amino-6-(2-methyl-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2-Methyl-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 165°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 36 % d. Th., Schmelzpunkt: 241°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (346,32)

Ber.: C 52,02 H 6,11 N 12,13

Gef.: 52,00 6,11 11,93

209808/1865

Beispiel 21

2-Amino-6-(3-methyl-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-  
[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3-Methyl-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 169°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 30 % d. Th., Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (346,32)

Ber.: C 52,02 H 6,11 N 12,13

Gef.: 52,30 6,30 12,35

Beispiel 22

2-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4) (IR-Spektrum: CO Bande bei 1700 cm<sup>-1</sup>) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 30,0 % d. Th., Schmelzpunkt: 237 - 238°C

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (400,30)

Ber.: C 45,01 H 4,54 N 10,50

Gef.: 44,80 4,74 10,41

Beispiel 23

2-Amino-6-(3-trifluormethyl-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3-Trifluor-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 176 - 178°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 25,5 % d.Th., Schmelzpunkt: 246°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (400,30)

Ber.: C 45,01 H 4,54 N 10,50

Gef.: 44,80 4,74 10,41

Beispiel 24

2-Amino-6-(4-methoxy-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxy-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (I.R.-Spektrum in KBr: Carbonylbande 1720 cm<sup>-1</sup>) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 31 % d. Th., Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS . 2HCl (362,32)

Ber.: C 49,72 H 5,84 N 11,59

Gef.: 49,70 5,96 11,85

Beispiel 25

2-Amino-6-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (I.R.-Spektrum in KBr: Carbonylbande 1720 cm<sup>-1</sup>) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 44 % d. Th., Schmelzpunkt: 238°C (Zers.)

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S . 2HCl (392,35)

Ber.: C 48,99 H 5,91 N 10,72

Gef.: 49,00 5,65 10,53

209808/1865

Beispiel 26

2-Amino-6-(3,5-dimethoxy-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (I.R.-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 28 % d. Th., Schmelzpunkt:  $215^\circ\text{C}$  (Zers.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  . 2HCl (392,35)

Ber.:	C	48,99	H	5,91	N	10,72
Gef.:		48,80		6,20		10,40

Beispiel 27

2-Amino-6-(2,3-dimethoxy-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (I.R.-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 37 % d. Th., Schmelzpunkt:  $226^\circ\text{C}$  (Zers.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  . 2HCl (392,35)

Ber.:	C	48,99	H	5,91	N	10,72
Gef.:		49,10		5,95		10,75

Beispiel 28

2-Amino-6-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

209808 / 1865

Hergestellt aus 1-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (I.R.-Spektrum in KBr: Carbonylbande  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 53 % d. Th., Schmelzpunkt:  $230^{\circ}\text{C}$  (Zers.)

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \quad (422,38)$

Ber.: C 48,34 H 5,97 N 9,95

Gef.: 48,20 5,96 10,00

Beispiel 29

2-Amino-6-phenyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Phenyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.:  $144^{\circ}\text{C}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 14 % d. Th., Schmelzpunkt:  $202^{\circ}\text{C}$  (Zers.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \quad (318,27)$

Ber.: C 49,05 H 5,39 N 13,20

Gef.: 49,30 5,50 13,45

Beispiel 30

2-Amino-6-(2-phenyläthyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2-Phenyläthyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4) ( $K_p\text{ }_{0,4} : 130 - 134^{\circ}\text{C}$ ) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 17,5 % d. Th., Schmelzpunkt:  $226^{\circ}\text{C}$  (Zers.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \quad (346,32)$

Ber.: C	52,02	H	6,12	N	12,11
Gef.:	52,20		6,21		12,17

Beispiel 31

2-Amino-6-(1-phenyläthyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(1-Phenyl-äthyl)-hexahydro-4H-azepinon-(4)  
(Kp 0,1 : 105°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 32 % d. Th.; Schmelzpunkt: 204°C (Zers.)  
 $C_{15}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$  (346,32)

Ber.: C	52,02	H	6,12	N	12,11
Gef.:	52,50		6,29		11,60

Beispiel 32

2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus Hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 177 - 178°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 18 % d. Th., Schmelzpunkt: 254°C (Zers.)  
 $C_7H_{11}N_3S \cdot 2HCl$  (242,17)

Ber.: C	34,72	H	5,41	N	17,35
Gef.:	35,00		5,45		17,50

Beispiel 33

2-Amino-6-methyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

209808 / 1865

Hergestellt aus 1-Methyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 110°C) gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 52 % d. Th., Schmelzpunkt: 257°C (Zers.)

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (256,20)

Ber.: C 37,50 H 5,90 N 16,40

Gef.: 37,45 6,27 16,35

Beispiel 34

2-Amino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepindihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 138°C) gemäß Beispiel 1 und 2.

Ausbeute: 52 % d. Th., Schmelzpunkt: 228°C (Zers.)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (270,23)

Ber.: C 40,01 H 6,34 N 15,55

Gef.: 39,90 6,28 15,32

Beispiel 35

2-Amino-6-propyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Propyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 126°C) gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 56 % d. Th., Schmelzpunkt: 145°C

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S (211,32)

Ber.: C 56,57 H 8,11 N 19,88

Gef.: 56,65 8,05 19,75

209806/1965

Beispiel 36

2-Amino-6-isopropyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Isopropyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 114°C) gemäß Beispiel 1 und 2.

Ausbeute: 35 % d. Th., Schmelzpunkt: 225°C (Zers.)

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (284,25)

Ber.:	C	42,25	H	6,74	N	14,78
Gef.:		41,90		7,05		14,40

Beispiel 37

2-Amino-6-n-butyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-n-Butyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 144°C) gemäß Beispiel 1 und 2.

Ausbeute: 59 % d. Th., Schmelzpunkt: 254 - 256°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (298,28)

Ber.:	C	44,29	H	7,10	N	14,08
Gef.:		44,20		6,88		13,86

Beispiel 38

2-Amino-6-isobutyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Isobutyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 41 % d. Th., Schmelzpunkt: 238°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (298,28)

Ber.: C 44,29 H 7,10 N 14,08

Gef.: 44,50 7,10 13,96

Beispiel 39

DL-2-Amino-6-butyl-(2)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]7-azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus DL-1-Butyl-(2)-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp<sub>0,1</sub>: 58-60°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 17 % d. Th., Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (298,28)

Ber.: C 44,29 H 7,10 N 14,08

Gef.: 44,10 7,20 13,98

Beispiel 40

2-Amino-6-tert.-butyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]7-azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-tert.-Butyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 182°C) gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 29 % d. Th., Schmelzpunkt: 224°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (298,28)

2040510 / 1865

Ber.:	C	44,29	H	7,10	N	14,08
Gef.:		44,10		7,26		13,88

Beispiel 41

2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) ( $Kp_{o,2}$  : 52 - 54°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 67 % d. Th., Schmelzpunkt: 245°C (Zers.)

$C_{10}H_{15}N_3S$  . 2HCl (282,24)

Ber.:	C	42,51	H	6,07	N	14,88
Gef.:		42,60		6,03		14,90

Beispiel 42

2-Amino-6-hexahydrobenzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Hexahydrobenzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid (Schmp.: 180°C) gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 40 % d. Th., Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

$C_{14}H_{23}N_3S$  . 2HCl (338,345)

Ber.:	C	49,69	H	7,45	N	12,42
Gef.:		49,40		7,36		12,40

Beispiel 43

2-Methylamino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 138°C) und N-Methylthioharnstoff gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 27 % d. Th., Schmelzpunkt: 206°C (Zers.)

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (284,31)

Ber.: C 42,30 H 6,75 N 14,80

Gef.: 41,90 7,05 14,48

Beispiel 44

2-Äthylamino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 138°C) und N-Äthylthioharnstoff gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 30 % d. Th., Schmelzpunkt: 231°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (298,34)

Ber.: C 44,30 H 7,09 N 14,10

Gef.: 44,65 6,97 13,93

Beispiel 45

2-Propylamino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

209808/1865

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 138°C) und N-Propyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 55 % d. Th., Schmelzpunkt: 228°C (Zers.)

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (312,36)

Ber.:	C	46,20	H	7,42	N	13,45
Gef.:		46,40		7,42		13,68

Beispiel 46

2-Isopropylamino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid (Schmp.: 138°C) und N-Isopropylthioharnstoff gemäß Beispiel 1.

Ausbeute: 55 % d. Th., Schmelzpunkt: 244°C (Zers.)

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S . 2HCl (312,36)

Ber.:	C	46,20	H	7,42	N	13,45
Gef.:		46,15		7,41		13,60

Beispiel 47

2-Äthylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp<sub>0,2</sub>: 52 - 54°C) und N-Äthyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 26 % d. Th., Schmelzpunkt: 60°C

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S (237,35)

Ber.:	C	60,75	H	8,05	N	17,73
Gef.:		60,50		8,16		17,60

Beispiel 48

2-n-Amyl-amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp 0,2 : 52 - 54°C) und N-Amyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 54 % d. Th., Schmelzpunkt: < 20°C

$C_{15}H_{25}N_3S$  (279,43)

Ber.:	C	64,50	H	9,03	N	15,04
Gef.:		64,75		9,01		14,75

Beispiel 49

2-Allylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp 0,2 : 52 - 54°C) und N-Allyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 48 % d. Th., Schmelzpunkt: < 20°C

$C_{13}H_{19}N_3S$  (249,36)

Ber.:	C	62,62	H	7,68	N	16,85
Gef.:		62,60		7,64		16,60

Beispiel 50

2-Cyclohexylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

209808 / 1865

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,2 : 52 - 54°C) und N-Cyclohexyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 30 % d. Th., Schmelzpunkt: < 20°C

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S (291,44)

Ber.: C 65,99 H 8,65 N 14,44

Gef.: 66,20 8,67 14,37

Beispiel 51

2-Phenylamino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Allyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,2 : 52 - 54°C) und N-Phenyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 52 % d. Th., Schmelzpunkt: 195°C

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl (358,39)

Ber.: C 53,60 H 5,91 N 11,73

Gef.: 53,40 6,13 11,47

Beispiel 52

2-Methylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,1 : 98 - 100°C) und N-Methylthioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Ausbeute: 22 % d. Th., Schmelzpunkt: 117°C

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S (273,39)

Ber.: C 65,95 H 7,05 N 15,35

Gef.: 65,70 6,99 15,20

Beispiel 53

2-Aethylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]7-azepin

Hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,1 : 98 - 100°C) und N-Methyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 4.

Als Lösungsmittel bei der Reaktion des 5-Brom-azepinons-(4)- wird Isopropanol verwendet.

Ausbeute: 44 % d. Th., Schmelzpunkt: 86°C

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S (287,42)

Ber.: C 66,90 H 7,36 N 14,61

Gef.: 66,70 7,15 14,35

Beispiel 54

2-Propylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]7-azepin

Hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-azepinon-(4) (Kp. 0,1 : 98 - 100°C) und N-Propyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 53.

Ausbeute: 50 % d. Th., Schmelzpunkt: 80°C

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>S (301,44)

Ber.: C 67,74 H 7,69 N 13,92

Gef.: 67,90 7,67 13,90

Beispiel 55

2-Isopropylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]7-azepin

Hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4) (Kp. 0,1 : 98 - 100°C) und N-Isopropyl-thioharnstoff gemäß Beispiel 53.

Ausbeute: 60 % d. Th., Schmelzpunkt: 96°C

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S (301,44)

Ber.: C 67,74 H 7,69 N 13,92

Gef.: 67,70 7,64 13,78

Beispiel 56

2-Amino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

17 g (56,6 mMol) 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid werden mit 10,5 g (175 mMol) Harnstoff gut gemischt und mit 1 ml Eisessig versetzt. Beim Erwärmen tritt bei 70 - 90°C Schmelzen ein. Das Reaktionsgemisch wird 5-8 Stunden auf diese Temperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 12 gestellt und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die aus den getrockneten Chloroformextrakten erhaltene Rohbase wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (41 % d. Th.), Schmelzpunkt: 152 - 153°C

Zur Überführung in das Dihydrochlorid wird die gereinigte Base in Äthanol gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert und das gebildete Dihydrochlorid mit Äther ausgefällt.

Schmelzpunkt: 217 - 219°C (Zers.)

$C_9H_{15}N_3O \cdot 2HCl$  (254,06)

Ber.:	C	42, 56	H	6,74.	N	16,54
Gef.:		42,70		6,84		16,72

Beispiel 57

2-Amino-6-propyl-4,5,7,8-tetrahydro-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Propyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 42 % d. Th., Schmelzpunkt: 221°C (Zers.)

Schmelzpunkt der Base: 122°C (Äther)

$C_{10}H_{17}N_3O \cdot 2HCl$  (268,19)

Ber.:	C	44,78	H	7,14	N	15,67
Gef.:		44,90		7,26		15,62

209808 / 1865

Beispiel 58

2-Amino-6-isopropyl-4,5,7,8-tetrahydro-oxazolo[5,4-d]azepin

Hergestellt aus 1-Isopropyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 38 % d. Th., Schmelzpunkt: 110°C

$C_{10}H_{17}N_3O$  (195,25)

Ber.:	C	61,55	H	8,77	N	21,55
Gef.:		61,75		8,93		21,80

Beispiel 59

2-Amino-6-n-butyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-n-Butyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 41 % d. Th., Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)

$C_{11}H_{19}N_3O \cdot 2HCl$  (282,28)

Ber.:	C	46,72	H	7,49	N	14,86
Gef.:		46,75		7,53		14,87

Beispiel 60

2-Amino-6-isobutyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Isobutyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 43 % d. Th., Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O . 2HCl (282,28)

Ber.: C 46,72 H 7,49 N 14,86

Gef.: 46,50 7,52 15,06

Beispiel 61

2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Allyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 12 % d. Th., Schmelzpunkt: 209°C (Zers.)

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O . 2HCl (266,24)

Ber.: C 45,10 H 6,43 N 15,80

Gef.: 45,00 6,52 15,70

Beispiel 62

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 48 % d. Th., Schmelzpunkt: 209°C (Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O . 2HCl (316,24)

Ber.: C 53,20 H 6,06 N 13,29

Gef.: 53,25 6,25 13,15

Beispiel 63

2-Amino-6-hexahydro-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(Hexahydro-benzyl)-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 18 % d. Th., Schmelzpunkt: 228 - 229°C (Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl (322,27)

Ber.: C 52,18 H 7,85 N 13,04

Gef.: 51,90 7,65 12,90

Beispiel 64

2-Amino-6-(4-methyl-benzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(Hexahydro-benzyl)-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und Harnstoff analog Beispiel 56.

Ausbeute: 23 % d. Th., Schmelzpunkt: 204°C (Zers.)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl (330,24)

Ber.: C 54,56 H 6,41 N 12,72

Gef.: 54,90 6,98 12,40

Beispiel 65

2-Amino-6-(2-hydroxyäthyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

20,5 g (137 m Mol) Hexahydro-4H-azepinon-(4) werden in 180 ml Eisessig und 20 ml 40%igem Bromwasserstoff in Eisessig gelöst, mit 22 g Brom, gelöst in 80 ml Eisessig, bei Raumtemperatur bromiert. Nach Abdestillation des Eisessigs und Bromwasserstoffs wird das nicht gereinigte 5-Brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hy-

2040510

drobromid in 250 ml Äthanol mit 24,7 g N-Benzoylthioharnstoff 14 Stunden zum Sieden erhitzt. Das bei der Reaktion auskristallisierte 2-Benzamido-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-hydrobromid (31 g = 64 % d. Th., Schmp.: 280°) wird in die Base überführt und in 200 ml Methanol mit 6 g Äthylenoxyd umgesetzt. Nach Eindampfen des Methanols, Lösen in Äthanol und Ansäuern mit isopropanolischer Salzsäure werden 42 % d. Th. 2-Benzamido-6-(2-hydroxy-äthyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 146°C erhalten. Durch 8-stündige Verseifung in 20%iger Salzsäure bei Siedetemperatur, anschließende alkalische Extraktion mit Chloroform und Kristallisation des Produktes aus Äthanol, isopropanolischer Salzsäure und Aceton wird das Reaktionsprodukt als Dihydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 55 % d. Th., Schmelzpunkt: 192°C (Zers.)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS . 2HCl (286,22)

Ber.:	C	37,81	H	5,99	N	14,68
Gef.:		37,65		5,83		14,67

Beispiel 66

2-Amino-6-(2-hydroxy-propyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-Benzamido-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin-und Propylenoxyd und anschließende saure Verseifung analog Beispiel 65.

Ausbeute: 43 % d. Th., Schmelzpunkt: 221°C (Zers.)

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS . 2HCl (300,25)

Ber.:	C	39,95	H	6,38	N	13,98
Gef.:		40,00		6,47		13,75

Beispiel 67

2-Äthylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin

9,0 g (30 m Mol) 2-Aacetamido-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin (Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 252 - 254°C, hergestellt aus 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und N-Aethylthioharnstoff) werden portionsweise zu 10,6 g (280 m Mol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur eingetragen. Anschließend wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zerstört, die Hydroxyde werden mit Wasser gefällt, abfiltriert und der Abdampfrückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2 g (23 % d.Th.).

Schmelzpunkt: 85 - 86°C

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>35</sub> (287,42)

Ber.: C 66,90 H 7,36 N 14,61

Gef.: 66,76 7,18 14,42

Beispiel 68

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

2,4 g (10 m Mol) 1-Benzyl-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrochlorid und 1,8 g (30 m Mol) Harnstoff werden gut gemischt und mit 0,5 ml Eisessig versetzt. Beim portionsweise Zusatz von 1,6 g Brom erwärmt sich das Reaktionsgemisch auf ca. 100°C und wird bei dieser Temperatur 6 - 8 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 12 gestellt und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die aus den getrockneten Chloroformextrakten erhaltene Rohbase wird in Äthanol gelöst, mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert und das gebildete Di-hydrochlorid mit Äther ausgefällt.

Ausbeute: 500 mg (9,5 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 209°C 209800 / 1966

Beispiel 69

2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

3,4 g (10 m Mol) 2-Acetamido-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[5,4-d]azepin-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 252 - 254°C, hergestellt aus 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-4H-azepinon-(4)-hydrobromid und N-Acetyl-thioharnstoff) werden in 50 ml 10 %iger Salzsäure 4 - 8 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt, wobei das Reaktionsprodukt als Dihydrochlorid auskristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (90 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Präparate einarbeiten. Die mittlere Einzeldosis beträgt für Erwachsene 0,2 - 10 mg, vorzugsweise 0,2 - 5 mg, und die mittlere Tagesdosis 0,2 - 20 mg, vorzugsweise 0,2 - 10 mg.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen.

Beispiel I

Dragéekern mit 5 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	5,0 mg
Milchzucker	33,5 mg
Maisstärke	10,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10 %igen wäßrigen Gelatinelösung durch Sieb 1 mm granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt. Die Herstellung muß in ab-

gedunkelten Räumen vorgenommen werden.

Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm, gewölbt

Die so erhaltenen Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Drgées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 100 mg

### Beispiel II

Tropfen mit 5 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid pro 1 ml

Zusammensetzung:

100 ml Tropflösung enthalten:

p-Oxybenzoësäuremethylester	0,035 g
p-Oxybenzoësäurepropylester	0,015 g
Anisöl	0,05 g
Menthol	0,06 g
Äthanol rein	10,0 g
2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	0,5 g
Zitronensäure	0,7 g
Natriumphosphat sek. · 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
Natriumcyclamat	1,0 g
Glycerin	15,0 g
Dest. Wasser	ad 100,0 ml

### Herstellungsverfahren:

Die p-Oxybenzoësäureester, Anisöl sowie Menthol werden in Äthanol gelöst (Lösung Beispiel I).

Die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz und Natriumcyclamat w-

den in dest. Wasser gelöst und Glycerin zugefügt (Beispiel V). Lösung Beispiel I wird in Lösung Beispiel V eingerührt und die Mischung mit dest. Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die fertige Tropflösung wird durch ein geeignetes Filter filtriert. Die Herstellung und Abfüllung der Tropflösung muß unter Lichtschutz und unter Schutzbegasung erfolgen.

Beispiel III

Suppositorien mit 10 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	10,0 mg
Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol W 45)	1690,0 mg
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel IV

Ampullen mit 5 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

1 Ampulle enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	5,0 mg
--	--------

2040510

Zitronensäure	7,0 mg
Natriumphosphat sek. · 2H <sub>2</sub> O	3,0 mg
Natriumpyrosulfit	1,0 mg
Dest. Wasser	ad 1,0 ml

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter CO<sub>2</sub>-Begasung abgekühltem Wasser werden nacheinander die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz sowie Natriumpyrosulfit gelöst. Man füllt mit abgekochtem Wasser auf das gegebene Volumen auf und filtriert pyrogenfrei.

Abfüllung: in braune Ampullen unter Schutzbegasung

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°

Die Herstellung und Abfüllung der Ampullenlösung muß in abgedunkelten Räumen vorgenommen werden.

Beispiel V

Dragées mit 1 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	1,0 mg
Milchzucker	35,5 mg
Maisstärke	12,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	50,0 mg

Herstellungsverfahren:

Analog Beispiel I.

Kerngewicht: 50 mg  
Stempel: 5 mm, gewölbt  
Dragéegewicht: 100mg

Beispiel VI

Dragées mit 0,2 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	0,2 mg
2,6-bis-(Diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin	25,0 mg
Digoxin	0,25 mg
Milchzucker	66,55 mg
Kartoffelstärke	25,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die intensive Mischung der Wirksubstanzen mit Milchzucker und Kartoffelstärke wird mit einer 10 %igen Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Äthanol durch Sieb 1,5 mm granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch Sieb 1,0 mm gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 120 mg  
Stempel: 7 mm, gewölbt  
209808/1865

2040510

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 200 mg.

Beispiel VII

Gelatine-Steckkapseln mit 5 mg 2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid

1 Kapsel enthält:

2-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin-dihydrochlorid	5,0 mg
Codeinphosphat	10,0 mg
Weinsäure	1,0 mg
Maisstärke	84,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

Herstellungsverfahren:

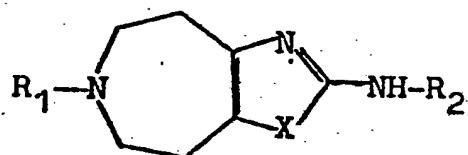
Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Opak-Kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

Kapselfüllung: 100 mg

209808/1865

Patentansprüche

1) Neue Azepin-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Hexyhydrobenzyl-, Phenyl-, Phenyläthyl- oder Benzylrest, wobei der Benzylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch ein bis drei Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und, falls

X ein Schwefelatom darstellt,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenyläthylrest oder, falls,

X ein Sauerstoffatom darstellt, ein Wasserstoffatom bedeuten, so wie deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren.

2. 2-Amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze

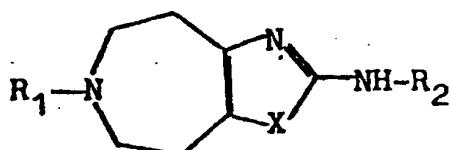
3. 2-Amino-6-(p-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze

4. 2-Amino-6-(p-tolyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze

2040510

pin und dessen Säureadditionssalze

5. 2-Amino-6-(p-trifluormethylbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
6. 2-Amino-6-(m-trifluormethylbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
7. 2-Amino-6-(p-fluorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
8. 2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
9. 2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
10. 2-Amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin und dessen Säureadditionssalze
11. Verfahren zur Herstellung von neuen Azepin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Hexahydrobenzyl-, Phenyl-, Phenyläthyl- oder Benzylrest, wobei der Benzylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch 1 - 3 Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und, falls

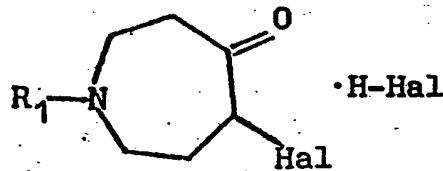
X ein Schwefelatom darstellt,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, 098087865

Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenyläthylrest oder,  
falls

X ein Sauerstoffatom darstellt, ein Wasserstoffatom bedeu-  
ten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säure-  
additionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß

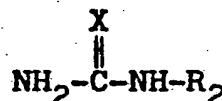
- a.) ein halogenwasserstoffsaurer Salz eines 5-Halogen-azepinons-  
(4) der allgemeinen Formel II,



in der

R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist und

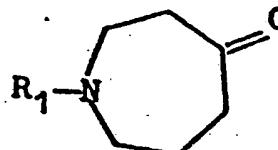
Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, mit einem Harn-  
stoff der allgemeinen Formel III,



in der

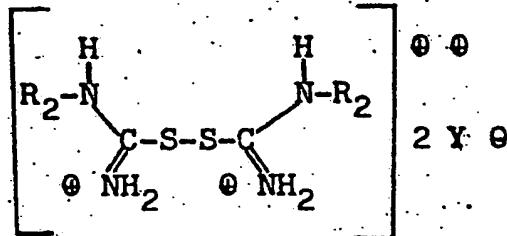
R<sub>2</sub> und X wie eingangs definiert sind, in der Schmelze oder  
in einem Lösungsmittel, falls X ein Schwefelatom darstellt,  
umgesetzt wird oder,

- b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der X ein Schwefelatom darstellt, ein Azepinon-(4) der  
allgemeinen Formel IV,



in der

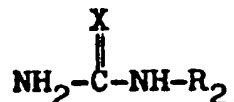
R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist, mit einem Formamidindisulfid  
der allgemeinen Formel V,



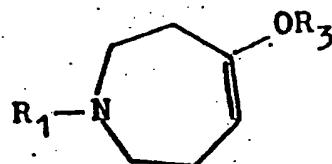
in der  
 $R_2$  wie eingangs definiert ist und  
 $Y^-$  ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure dar-  
stellt umgesetzt wird oder  
c.) ein Azepinon-(4) der allgemeinen Formel IV,



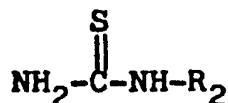
in der  
 $R_1$  wie eingangs definiert ist, mit einem Harnstoff der all-  
gemeinen Formel III,



in der  $R_2$  und X wie eingangs definiert sind, in Gegenwart  
von Chbr, Brom oder Jod in der Schmelze oder in einem Lösungs-  
mittel, falls X ein Schwefelatom darstellt, umgesetzt wird  
oder,  
d.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der X ein Schwefelatom darstellt, ein Alkoxy-azepin der  
allgemeinen Formel VI,



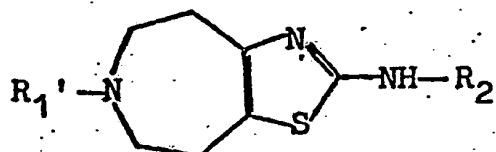
in der  
 $R_1$  wie eingangs definiert ist und  
 $R_3$  einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen darstellt,  
mit Chlor, Brom oder Jod und anschließend mit einem Thio-  
harnstoff der allgemeinen Formel III,



in der

$R_2$  wie eingangs definiert ist, umgesetzt wird oder,

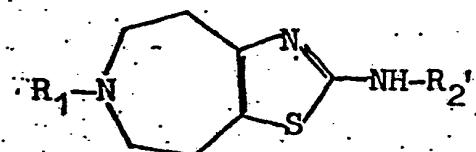
- e.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der X ein Schwefelatom darstellt, ein 6-Acyl-azepin der  
allgemeinen Formel VII,



in der

$R_2$  wie eingangs definiert ist und

$R_1'$  einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten aliphatischen Acylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, einen Hexahydrobenzoyl-, Phenylessigsäure- oder Benzoylrest darstellt, wobei der Benzoylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch ein bis drei Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder ein 2-Acyl-azepin der allgemeinen Formel VIII,

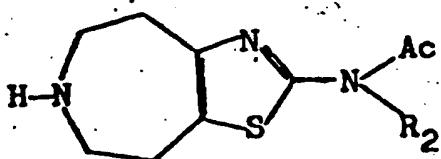


in der

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$R_2'$  einen aliphatischen Acylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, einen Benzoyl- oder Phenylessigsäurerest darstellt, reduziert wird oder,

- f.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der  $R_1$  einen Hydroxyalkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen und X ein Schwefelatom darstellt, ein 2-Acyl-azepin-Derivat der allgemeinen Formel IX,



in der

R<sub>2</sub> wie eingangs definiert ist und

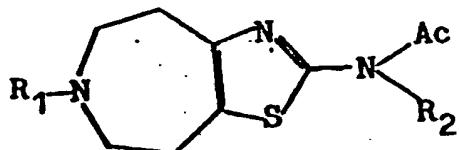
Ac einen Acylrest darstellt, mit einem Alkylenoxid der allgemeinen Formel X,



in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 - 2 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird und anschließend der Acylrest hydrolytisch abgespalten wird oder,

- g.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, ein 2-Acyl-azepin der allgemeinen Formel XI,



in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und Ac wie oben definiert sind, abgespalten wird und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ihr Salz mit einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure überführt wird.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11b, 11d, 11e, 11f und 11g, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1a, 1c und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0° und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird

209808/1865

wird.

14. Verfahren gemäß Anspruch 1a, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure durchgeführt wird.
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Säure Eisessig verwendet wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1c; 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Druckgefäß durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1d und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit Chlor, Brom oder Jod bei Temperaturen zwischen  $-50^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt und das erhaltene halogenierte Zwischenprodukt ohne vorherige Isolierung mit einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel III umgesetzt wird.
18. Verfahren gemäß Anspruch 1e, 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit komplexen Metallhydriden oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird.
20. Verfahren gemäß Anspruch 1f, 1g, 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Abspaltung des Acylrestes hydrolytisch in Gegenwart von Säure erfolgt.
21. Pharmazeutische Zubereitungen mit blutdrucksenkender, sedierender, hustenstillender und/oder antiphlogistischer Wirksamkeit, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Wirksubstanz der allgemeinen Formel I neben einem inerten Trägerstoff.
22. Pharmazeutische Zubereitungen gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß diese 0,2 - 10 mg, vorzugsweise 0,2 - 5 mg, einer Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten.